

TRAITEMENT DES HYPERLIPEMIES PAR L'ACIDE TIBRIQUE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Maria Ausencia TOME MARTINEZ DE RITUERTO

de

SANTIAGO DE COMPOSTELA (Espagne)

Thèse No 3477

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

1975

TRAITEMENT DES HYPERLIPEMIES PAR L'ACIDE TIBRIQUE

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Maria Ausencia TOME MARTINEZ DE RITUERTO

de

SANTIAGO DE COMPOSTELA (Espagne)

Thèse No 3477

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1976

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Alex F. Muller, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 décembre 1975

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3477



Je remercie le professeur D. Pometta qui a dirigé cette thèse et mis à ma disposition les moyens nécessaires dans le cadre de la Division de diabétologie du Département de médecine où j'ai eu le privilège de travailler.

Mes remerciements vont aussi au docteur H. Micheli pour sa collaboration active dans le cadre de la consultation des hyperlipémies mais aussi pour son aide efficace dans le domaine technique du laboratoire.

Je remercie mesdames Maguy Jaillot et Claude Sprungli infirmières de la Division de diabétologie qui m'ont aidé avec beaucoup de gentillesse pour les contrôles médicaux et les prises de sang chez les malades examinés.

Ma reconnaissance va également à mesdames Zorica Blatter, Barbara Kalix et Freda Ruinard qui ont procédé aux diverses analyses dans le laboratoire des lipides de la Division de diabétologie.

Je remercie mademoiselle Yolande Meynet pour le travail de secrétariat qu'elle a toujours effectué avec soin et gentillesse.

A PEPE ET ANDRES,

PLAN DE TRAVAIL

1. Introduction
2. Malades et méthodes
3. Résultats
4. Discussion
5. Résumé



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. INTRODUCTION

Si la cause de l'athérosclérose n'est pas connue, il existe cependant des "facteurs de risque" qui en aggravent le cours. L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie ou les deux ensemble sont parmi les facteurs de risque importants.

A l'opposé certains régimes alimentaires qui exercent une action hypolipémiante peuvent avoir un effet frénateur sur le développement des complications cardio-vasculaires. (6, 16).

Les observations relatant le rôle néfaste des hyperlipémies et l'action favorable de régimes hypolipémiants font penser qu'il serait souhaitable de pouvoir disposer de médicaments hypolipémiants (9) permettant d'abaisser les lipides sanguins là où les mesures diététiques s'avèrent insuffisantes.

Le but de ce travail est d'évaluer l'action hypolipémiante d'un dérivé de l'acide benzoïque, l'acide tibrique ou le 2-chloro-5-(cis-3,5-diméthylpiperidinosulfonyl) benzoïque.

Chez le rat l'acide tibrique augmente l'activité de l'alpha-glycero-phosphate-deshydrogenase. La diminution de l'alpha-glycerophosphate qui en résulte réduirait la synthèse et la production hépatique des triglycérides. (13).

2. MALADES ET METHODES

L'étude porte sur 22 malades (18 hommes et 4 femmes) suivis à la Consultation des Hyperlipidémies du Département de Médecine.

Les malades dont l'hyperlipémie était secondaire à des écarts alimentaires (alcool), à une affection médicale (hypothyroïdie, diabète décompensé, syndrome néphrotique) ou à la prise de médicaments (pilule), n'ont pas été retenus pour cette étude.

Le diagnostic d'hyperlipémie a été posé lorsque les valeurs moyennes de trois prises de sang dépassaient 2,1 mmol/l pour les triglycérides et 2,9 g/l pour le cholestérol. La classification des hyperlipémies a été effectuée suivant les recommandations de l'OMS (3, 7). Le diagnostic d'hyperlipémie du type III a été posé après ultracentrifugation préparative des lipoprotéines lorsque le rapport cholestérol (g/l) / triglycérides (mmol/l) contenu dans les VLDL ($d < 1006$) était supérieur à 0,30 (11).

Chaque malade a reçu des instructions diététiques deux à trois mois avant le début de l'étude. L'apport calorique alimentaire total a été calculé dans chaque cas en fonction de l'activité physique et de la corpulence du malade. Le régime comporte une restriction des graisses riches en acides gras saturés et leur remplacement partiel par des graisses riches en acides gras polyinsaturés ainsi qu'une diminution de l'apport en hydrates de carbone. L'apport calorique total provient pour 40 % des graisses soit 15 % d'acides gras polyinsaturés, 15 % d'acides gras monoinsaturés et 10 % d'acides gras saturés,

40 % d'hydrates de carbone et 20 % de protéines. Ce régime apporte environ 300 mg de cholestérol par jour.

Les malades n'ont été admis dans cette étude que lorsque le poids corporel était stable. Trois d'entre eux (patients no 5, 6, 17) présentaient un index pondéral supérieur à 1,10 (*).

Tous les malades ont été priés de ne plus changer leurs habitudes alimentaires en cours de traitement. Chaque malade a reçu un placebo pendant deux mois, puis de l'acide tibrique 1 g. quotidiennement en une prise matinale pendant six mois.

Les malades ont subi un examen médical mensuel au cours duquel le médecin s'enquérail plus particulièrement de l'apparition d'effets seconds. Le poids corporel, la tension artérielle ont été mesurés chaque mois.

Les analyses mensuelles comportaient la détermination des triglycérides et du cholestérol plasmatiques ainsi que l'électrophorèse des lipoprotéines.

Ces examens étaient complétés chaque trois mois par la détermination de la glycémie, de la créatinine, des transaminases SGO et SGP, des phosphatases alcalines, de l'hématocrite et de la vitesse de sédimentation. L'examen des urines portait sur la recherche d'albumine et de glucose.

Le dosage du cholestérol a été effectué selon la méthode de Anderson et Keys modifié (1), celui des triglycérides selon la méthode de Soloni (15). L'électrophorèse des lipoprotéines selon la méthode de Lees et Hatch (8).

$$(*) \text{ Index pondéral} = \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille (cm)} - 100}$$

L'ultracentrifugation préparative des lipoprotéines a été réalisée selon la méthode utilisée par K. Carlson (4).

L'influence de l'acide tibrique sur le taux d'élimination des graisses a été déterminée par l'épreuve d'hyperlipémie provoquée (5). Cette épreuve consiste à injecter une émulsion artificielle de graisses (Intralipid^R 10 %, AB Vitrum Stockholm, Suède), administrée par voie intraveineuse et à mesurer par nephelométrie la disparition des particules injectées. Cette épreuve a été effectuée au sixième mois de traitement par l'acide tibrique chez 7 malades. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez les mêmes malades soit avant le traitement (deux cas) soit trois semaines au moins après l'arrêt du traitement (cinq cas).

3. RESULTATS

Sur 22 malades, quatre ne peuvent être retenus pour l'évaluation de l'action de l'acide tibrique. Deux d'entre eux ont renoncé au traitement durant la période placebo, l'un en raison de douleurs abdominales, l'autre de douleurs liées à un status variqueux des membres inférieurs. Le troisième malade a pris son médicament de manière irrégulière. Chez le quatrième patient le traitement a été interrompu au septième mois de l'étude en raison d'une décompensation du diabète en rapport avec des excès alcooliques. Des 18 malades restants onze sont âgés de 28 à 50 ans (âge moyen 41,3 ans) et sept de 51 à 71 ans (âge moyen 61,7 ans).

Les 18 hyperlipémies se répartissent en 14 malades de type IV, un de type V, un de type III et deux de type IIb.

Durant les 6 mois de traitement le poids des patients a varié en moyenne de 0,5 kg.

L'action de l'acide tibrique sur les triglycérides et le cholestérol plasmatiques figure dans les tableaux I et II qui montrent les variations individuelles du cholestérol et des triglycérides durant la période placebo puis durant les six mois de traitement considérés en deux périodes de trois mois (A et B) et dans son ensemble (A + B). La valeur indiquée pour chaque période correspond à la moyenne des valeurs mensuelles.

L'acide tibrique provoque une diminution des triglycérides plasmatiques dès les premiers mois de traitement. L'abaissement des triglycérides durant la première période de trois mois de traitement s'avère très significatif ($p < 0,001$) pour les 14 hyperlipémies de type IV et significatif ($p < 0,01$) pour l'ensemble des 18 patients.

La poursuite du traitement durant la deuxième période de trois mois n'amène pas de changement des moyennes des triglycérides plasmatiques.

Pour les six mois de traitement l'abaissement moyen des triglycérides atteint 28 % pour les 14 hyperlipémies de type IV et 23 % pour l'ensemble des malades.

Si l'on exclut les trois malades chez qui les triglycérides ont augmenté de plus de 15 % durant les six mois de traitement, l'abaissement des triglycérides atteint 28 % des valeurs sous placebo.

Sur les 18 malades traités pendant six mois, onze présentent un abaissement des triglycérides supérieur à 15 % de la valeur initiale sous placebo.

Trois malades (no 4, 10 et 15) ont vu leurs lipides sanguins se normaliser durant la période d'administration du placebo. Chez deux d'entre eux (no 10 et 15) les triglycérides ont augmenté respectivement de 35 % et 24 % sous traitement par l'acide tibrique.

En ce qui concerne le cholestérol, l'abaissement entre la période placebo et la période de traitement considérée dans son ensemble, atteint 8 % (fig. 1), et le taux de cholestérol n'est pas différent au cours des trois premiers mois et durant la deuxième période de trois mois de traitement (tableau II). Le test t sur les paires de variables entre la période de placebo et la période de traitement considérée en deux périodes de trois mois ou dans son ensemble (six mois), ne révèle pas de différence statistiquement significative.

Chez trois malades l'abaissement du cholestérol dépasse 20 % de la valeur initiale (no 1, 3 et 13), abaissant leur cholestérolémie au-dessous de 2,9 g/l.

L'augmentation de la dose d'acide tibrique à 1,5 g en une seule prise journalière pendant deux à trois mois chez 11 malades, n'a pas entraîné d'abaissement des triglycérides (3,26 mmol/l) ou du cholestérol (2,42 g/l) plasmatiques par rapport à la période de traitement avec 1 g d'acide tibrique (triglycérides 3,20 mmol/l et cholestérol 2,41 g/l), (tableau III).

En ce qui concerne l'épreuve d'hyperlipémie provoquée par voie intraveineuse, le taux moyen d'élimination mesuré chez 7 malades est de 2,52 pour cent par minute sans traitement et de 2,47 pour cent par minute au cours du traitement par l'acide tibrique. La différence n'est pas

significative. Les triglycérides et le cholestérol plasmatiques mesurés les mêmes jours que le test ont montré que le cholestérol était de 2,29 g/l et de 2,26 g/l et les triglycérides de 3,65 mmol/l et de 2,88 mmol/l respectivement sans et avec traitement par l'acide tibrique. La différence est statistiquement significative ($p < 0,05$) pour les triglycérides (tableau IV).

L'administration de l'acide tibrique ne s'est accompagnée d'aucune plainte particulière de la part des malades. Les résultats des tests des fonctions hépatiques sont restés stables. Un patient hyperuricémique (no 6) a présenté une crise de goutte au cinquième mois de traitement par l'acide tibrique lequel a cependant été poursuivi sans nouvelle crise douloureuse durant 4 mois.

4. DISCUSSION

Le traitement par l'acide tibrique à la dose quotidienne de 1 g en une prise provoque un abaissement significatif des triglycérides, lequel se maintient durant les six mois de traitement. La diminution des triglycérides est marquée dans les hyperlipidémies de type IV et entraîne chez quatre malades (no 3, 4, 8 et 11) un abaissement des triglycérides plasmatiques en dessous de 2,1 mmol/l.

L'évaluation d'un médicament hypolipémiant est rendue difficile par les variations spontanées des lipides sanguins et plus particulièrement des triglycérides. Ces

variations sont parfois parallèles à l'évolution du poids corporel et explicables par une modification de l'apport alimentaire. Mais l'influence du facteur alimentaire n'est pas toujours évidente.

L'illustration en est apportée par trois malades, dont deux présentaient un type IV (No 4 et 10) et un type III (No 15), avec une hypertriglycéridémie au-dessus de la "normale" de 2,1 mmol/l, avant le début du traitement par le placebo, et qui s'est normalisée sous placebo. Deux de ces trois malades sont redevenus hypertriglycéridémiques durant le traitement par l'acide tibrique (No 10 et 15). Cette évolution coïncide chez l'un (No 10) avec une prise de poids de trois kg alors que chez l'autre (No 15) le poids corporel n'a pratiquement pas varié (diminution de 0,3 kg). La raison de ces variations des triglycérides plasmatiques se trouve très probablement chez le premier (No 10) pour des écarts de régime. Pour le deuxième malade (No 15 type III) nous n'avons pas d'explication pour l'augmentation des triglycérides. Comme les hyperlipémies du type III sont habituellement fortement influencées par l'alimentation, les variations du poids corporel et les médicaments hypolipémiants, il est donc inattendu que l'acide tibrique soit resté sans effet.

L'influence des variations pondérales est aussi manifeste chez un autre malade (No 3), chez qui une perte de poids de 3 kg durant les trois premiers mois de traitement s'est accompagnée d'une baisse des triglycérides de 27 %. Durant la deuxième période de traitement les triglycérides sont revenus à leur valeur initiale parallèlement à un retour au poids corporel de départ.

Si nous considérons les malades hyperlipémiques qui se sont normalisés sous placebo nous devons admettre que dans ces cas les seules mesures diététiques devraient suffire comme traitement. Par ailleurs les augmentations des lipides observées durant le traitement à l'acide tibrique paraissent souvent secondaires aux écarts de régime. Ces observations confirment que le régime reste le premier traitement de l'hyperlipémie et qu'un médicament hypolipémiant ne permet pas d'ignorer les mesures diététiques. Toutefois pour l'ensemble de nos 18 patients la faible réduction moyenne du poids corporel ne peut expliquer la baisse des triglycérides de 23 %.

L'acide tibrique est un médicament bien toléré qui peut être administré en une seule prise journalière. L'augmentation de la posologie de 1,0 g à 1,5 g en une seule prise quotidienne n'a pas entraîné d'amélioration des triglycérides plasmatiques par rapport aux résultats obtenus avec 1,0 g/jour.

Il n'est pas exclu, comme le suggèrent les résultats de Nosedá (12) que la répartition du médicament en trois ou quatre prises journalières permette d'obtenir un meilleur effet thérapeutique.

Pour évaluer le mode d'action de l'acide tibrique nous avons testé son effet sur la réponse à l'épreuve d'hyperlipémie provoquée par voie intraveineuse (test à l'Intralipid^R). Certaines substances hypolipémiantes telles que le clofibrate, l'acide nicotinique et la nafenopine augmentent le pouvoir d'élimination des graisses exogènes (2 bis, 5). Il est possible qu'une partie de l'effet hypolipémiant de ces substances s'explique par une accélération de l'élimination

des triglycérides sériques. On sait en effet qu'il existe une corrélation entre la vitesse d'élimination des graisses endogènes et celle des graisses exogènes de l'Intralipid (2 ter). L'acide tibrique se distingue des trois substances citées. Chez 7 malades traités à l'acide tibrique il n'y a pas eu d'amélioration significative du pouvoir d'élimination des graisses exogènes. Cela suggère que son action hypolipémiante ne résulterait pas d'une augmentation de la vitesse d'élimination des lipides sanguins mais plus probablement d'une diminution de leur synthèse.

5. RESUME

L'acide tibrique administré en une seule prise quotidienne de 1,0 g produit chez 18 patients un abaissement significatif des triglycérides plasmatiques mais ne modifie pas significativement le taux de cholestérol.

L'effet sur les triglycérides plasmatiques se maintient durant les six mois de traitement.

L'augmentation de la posologie quotidienne à 1,5 g/jour d'acide tibrique en une seule prise durant deux à trois mois ne produit pas un abaissement plus marqué des triglycérides.

La comparaison du profil lipidique sous placebo et durant le traitement par l'acide tibrique montre l'importance du régime alimentaire puisque ce dernier suffit parfois à assurer une normolipémie induite fréquemment par des écarts diététiques.

L'acide tibrique ne paraît pas agir sur la vitesse d'élimination des graisses exogènes mesurée par le test d'hyperlipémie provoquée à l'Intralipid.

La tolérance du médicament est bonne et aucun effet second n'a pu être mis en rapport avec la prise d'acide tibrique.

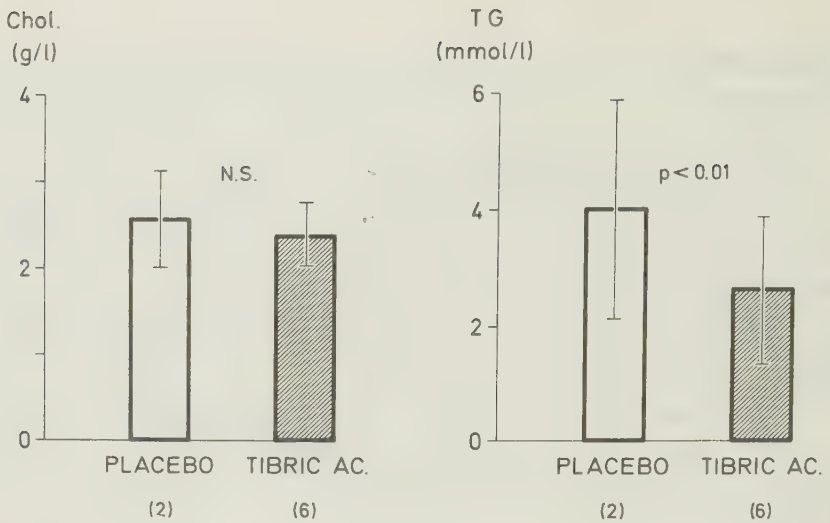


Figure 1

Résultats du traitement à l'acide tibrique chez 18 patients hyperlipémiques (14 du type IV, 1 type III, 2 type IIb et 1 type V), recevant une dose unique journalière de 1 g pendant 6 mois.

Moyennes ($\pm$ déviation standard) des dosages de cholestérol sérique (Chol) et de triglycérides (TG). Nombre de dosages par patient indiqué entre parenthèses. Test de t sur les paires de variables. NS, non significatif.

Acide tibrique

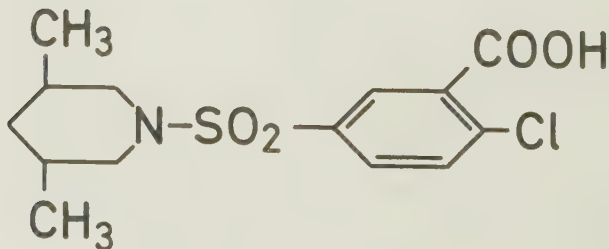


Figure 2 :

Formule développée de l'acide tibrique.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Anderson J.T. et Keys A. : Cholesterol in serum and lipoprotein fractions. Clin. Chem. 2, 145-159 (1956).
2. Biellmann P., Brun D., Moorjani S., Gagné C., Lupier P., and Tétreault L. : Dose-response to tibrac acid : A new hypolipidemic drug in type IV hyperlipoproteinemia. Clin. Pharmacol. Ther. 5, 606-611 (1975).
3. Bull. Org. Mond. Santé : Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. 43, 891-915 (1970).
4. Carlson K. : Lipoprotein fractionation. J. Clin. Path. 26, suppl. (Ass. Clin. Path.) 5, 32-37 (1973).
5. Carlson L.A. and Rössner S. : A methodological study on an intravenous fat tolerance test with Intralipid® emulsion. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29, 271-280 (1972).
6. Dayton S. and Pearce M.L. : Prevention of coronary Heart Disease and other complications of atherosclerosis by modified diet. Amer. J. Med. 46, 751-761 (1969).
7. Fredrickson D.S., Levy R.I., Lees R.S. : Fat transport in lipoproteins an integrated approach to mechanisms and disorders. New Engl. J. Med. 276, 32-44, 94-103, 148-156, 215-226, 273-281 (January 5, 12, 19, 26, February 2) (1967).
8. Hatch F.T. : Practical methods for plasma lipoprotein analysis. Adv. Lipid. Res. 6, 1-68 (1968).
9. Levy R.I., Morganroth J. and Rifkind B.M. : Treatment of hyperlipidemia. New Engl. J. Med. 290, 1295-1301 (1974).
10. Micheli H., Pometta D. : Effet of clofibrate on the removal of injected artificial triglyceride-particles from the blood. Rev. Franc. Endocr. Clin. 15, 459 (1974).
11. Mishkel M.A., Nazir D.J., Crowther S. : A longitudinal assessment of lipid ratios in the diagnosis of type III hyperlipoproteinemia. Clin. Chim. Acta 58, 121-136 (1975).

12. Nosedá G., and Sirtori C.R. : Klinische Prüfung von Tibric acid, einem neuen lipidsenkenden Stoff. Schweiz. med. Wschr 104, 1917-1922 (1974).
13. Pereira J.N., Mears G.A., and Holland G.F. : Studies of the mechanism of action of tibric acid, a new hypolipidemic agent. Fed. Proc. 4, 3227 (1975) Abst.
14. Ryan J.R., Jain A.K., and McMahon F.G. : Tibric acid treatment of hyperlipemia. Clin. Pharmacol. Ther. 1, 218 (1974).
15. Soloni F.G. : Simplified manual micromethod for determination of serum triglycerides. Clin. Chem. 17, 529-534 (1971).
16. Turpeinen O., Miettinen M., Karvonen M.J., Roine P., Pekkarinen M., Lehtosuo E.J. and Alivirta P. : Dietary prevention of coronary heart disease : long-term experiment. 1. Observations on male subjects. Amer. J. Clin. Nutr. 21, 255-276 (1968).

TABLEAU I.

TRIGLYCERIDES PLASMATIQUES (mmol/l) sous placebo et durant le traitement par l'ACIDE TIBRIQUE (1 g/j).

Moyennes des valeurs durant 2 mois de placebo (2 prélèvements) et 6 mois de traitement (6 prélèvements) considérés en 2 périodes de trois mois (A et B) et dans son ensemble (A + B).

Variations en pourcentage entre les périodes placebo et de traitement (A+B)

Période de traitement Nombre de prélèvements par patient	PLACEBO	ACIDE TIBRIQUE			Variations en pour cent
		A	B	A + B	%
	2	3	3	6	
PATIENTS, TYPE, SEXE					
1. V.F. IV m	5,26	4,05	4,13	4,09	-22
2. C.J. " m	5,18	3,47	3,27	3,37	-35
3. L.E. " f	2,38	1,75	2,48	2,11	-11
4. A.J. " m	1,92	1,64	1,56	1,60	-17
5. P.E. " f	2,80	3,11	3,23	3,17	+13
6. K.G. " m	6,75	5,23	5,92	5,57	-17,5
7. E.H. " "	6,77	3,79	3,68	3,73	-45
8. C.E. " "	2,17	1,67	2,15	1,91	-12
9. C.A. " "	6,39	3,33	2,22	2,77	-57
10. V.A. " "	1,83	2,11	2,84	2,47	+35
11. P.A. " "	2,51	1,57	1,59	1,58	-37
12. A.H. " "	4,70	3,41	5,33	4,37	- 7
13. M.S. " "	5,65	3,48	1,95	2,71	-52
14. M.R. " "	3,45	2,51	2,16	2,33	-32,5
Moyenne (14 patients)	4,12	2,93	3,03	2,98	-28
ESM	0,50	0,29	0,35	0,30	
Test de t (par paire) *		P < 0,001	p < 0,01	p < 0,01	
15. G.A. III f	1,97	2,41	2,47	2,44	+24
16. C.R. IIb "	2,40	1,92	2,05	1,98	-17,5
17. O.R. " "	3,73	4,79	3,83	4,31	+15,5
18. E.H.P. V "	6,90	5,84	5,88	5,86	-15
Moyenne (18 patients)	4,04	3,11	3,15	3,13	-23
ESM	0,44	0,30	0,32	0,30	
Test de t (par paire) *		p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	

* Comparaison avec la période de placebo.

TABLEAU II.

CHOLESTEROL PLASMATIQUE (g/l) sous placebo et durant le traitement par l'ACIDE TIBRIQUE (1 g/j).

Moyennes des valeurs durant 2 mois de placebo (2 prélèvements) et 6 mois de traitement (6 prélèvements) considérés en 2 périodes de trois mois (A et B) et dans son ensemble (A + B).

Variations en pourcentage entre les périodes placebo et de traitement (A + B).

Période de traitement Nombre de prélèvements par patient	PLACEBO	ACIDE TIBRIQUE			Variations en pour cent
		A	B	A + B	%
	2	3	3	6	
PATIENTS, TYPE, SEXE					
1. V.F. IV m	3,47	2,70	2,80	2,75	-21
2. C.J. " "	2,48	2,28	2,51	2,39	-14
3. L.E. " f	2,37	1,68	2,12	1,90	-20
4. A.J. " m	2,46	2,34	2,58	2,46	- 0
5. P.E. " f	2,20	2,22	2,43	2,32	+5
6. K.G. " m	2,58	2,32	2,52	2,42	- 6
7. E.H. " "	2,58	2,44	2,32	2,38	- 8
8. C.E. " "	2,24	1,99	2,09	2,04	- 9
9. C.A. " "	2,21	2,41	2,07	2,24	+1
10. V.A. " "	2,45	2,67	2,55	2,61	+6
11. P.A. " "	1,99	2,06	2,03	2,04	+2
12. A.H. " "	2,23	2,48	2,36	2,42	+8
13. M.S. " "	3,34	2,21	2,01	2,11	-37
14. M.R. " "	2,14	2,52	2,24	2,38	+11
Moyenne (14 patients)	2,48	2,30	2,33	2,31	- 7
ESM	0,11	0,07	0,06	0,06	
Test de t (par paire)*		NS	NS	NS	
15. G.A. III f	2,42	2,52	2,57	2,54	+4
16. C.R. IIb "	3,61	3,00	3,39	3,19	-12
17. O.R. " "	3,24	3,00	3,05	3,02	- 7
18. E.P.H. V "	1,88	1,69	1,78	1,73	- 8
Moyenne (18 patients)	2,56	2,36	2,41	2,38	- 8
ESM	0,12	0,08	0,09	0,08	
Test de t(par paire)*		NS	NS	NS	

* Comparaison avec la période de placebo

TABLEAU III

CHOLESTEROL (CH g/l) ET TRIGLYCERIDES (TG mmol/l) PLASMATIQUES.
Moyennes des valeurs durant 2 mois de placebo (2 prélèvements),
6 mois de traitement avec 1 g/j d'ACIDE TIBRIQUE (6 prélèvements)
et 3 mois avec 1,5 g/j d'ACIDE TIBRIQUE (3 prélèvements).

Dose Nombre de prélèvements par patient	PLACEBO		ACIDE TIBRIQUE			
			1 g		1,5 g	
	2		6		3	
PATIENTS, TYPE, SEXE	TG	CH	TG	CH	TG	CH
1. V.F. IV m	5,26	3,47	4,09	2,75	3,57	2,46
2. C.J. " "	5,18	2,48	3,37	2,39	3,47	2,35
7. E.H. " "	6,77	2,58	3,73	2,38	3,40	2,22
8. C.E. " "	2,17	2,24	1,91	2,04	2,92	2,35
10.V.A. " "	1,83	2,45	2,47	2,61	2,52	2,57
11.A.H. " "	4,70	2,23	4,37	2,42	4,96	2,56
13.M.S. " "	5,65	3,34	2,71	2,11	1,84	2,13
14.M.R. " "	3,45	2,14	2,33	2,38	1,88	2,19
15.G.A. III "	1,97	2,42	2,44	2,54	2,02	2,43
16.C.R. IIb "	2,40	3,61	1,98	3,19	1,92	3,26
18.E.P.H. V "	6,90	1,88	5,86	1,73	6,03	1,83
Moyenne (11 patients)	4,20	2,62	3,20	2,41	3,14	2,40
ESM	0,57	0,17	0,36	0,11	0,42	0,11

TABLEAU IV

TAUX D'ELIMINATION DES GRAISSES EXOGENES (K2), TRIGLYCERIDES (TG) ET CHOLESTEROL (CH) PLASMATIQUES. Effet du traitement par l'ACIDE TIBRIQUE.

			K2 (% p. min.)		TG (mmol/l)		CH (g/l)	
			Con- trôle	Acide tibric	Con- trôle	Acide tibric	Con- trôle	Acide tibric
PATIENTS, TYPE, SEXE								
4. A.J.	IV	m	2,18	1,75	1,50	1,98	2,47	2,47
5. P.E.	"	f	2,41	3,12	3,26	2,70	2,07	2,06
6. K.G.	"	m	1,78	2,50	5,26	5,90	2,16	2,43
7. E.H.	"	"	3,15	2,03	5,23	3,43	2,20	2,11
9.C. A.	"	"	3,22	2,03	2,92	1,49	2,14	2,06
11.P.A.	"	"	2,80	3,32	2,40	1,26	2,06	1,76
17.O.R.	IIB	"	2,52	2,60	4,95	3,46	2,70	2,94
Moyenne			2,52	2,47	3,65	2,88	2,29	2,26
ESM			0,19	0,22	0,57	0,60	0,11	0,14
Test de t (par paire)			NS		p<0,05		NS	

TABLEAU V.

MOYENNES DE POIDS (KG) DURANT LA PERIODE DE PLACEBO ET LES 6 MOIS
DE TRAITEMENT

Nombre de contrôles	Taille (cm)	Index pondéral	POIDS (kg)			
			Placebo	Acide tibrique		
			2	6		
PATIENTS,TYPE,SEXE						
1. V.F. IV m	179	0,98	77,8	78,2		
2. C.J. " "	166	0,95	62,0	61,7		
3. L.E. " f	155	0,83	45,7	44,1		
4. A.J. " m	184	1,02	86,5	85,9		
5. P.E. " f	161	1,31	80,1	79,0		
6. K.G. " m	169	1,16	80,5	79,2		
7. E.H. " "	172	1,00	72,1	70,8		
8. C.E. " "	166	1,09	72,3	70,9		
9. C.A. " "	180	1,02	82,0	83,2		
10.V.A. " "	169	1,07	74,2	76,7		
11.P.A. " "	174	1,05	78,3	79,8		
12.A.H. " "	170	1,09	76,7	75,5		
13.M.S. " "	160	1,02	61,7	58,8		
14.M.R. " "	172	0,93	67,3	66,8		
15.G.A. III f	160	0,90	54,2	53,9		
16.C.R. IIb "	155	0,94	51,7	51,5		
17.O.R. " m	172	1,11	80,5	79,1		
18.E.P.H. V "	178	0,99	77,7	77,7		
Moyenne			71,2	70,7		

